

**UJI EFIKASI TERAPI
KOMBINASI ARTESUNATE + AMODIAQUINE
PADA MALARIA FALCIPARUM TANPA KOMPLIKASI
DI KABUPATEN BANJARNEGARA
PROPINSI JAWA TENGAH**



TESIS

Oleh

WAHYU DJATMIKO

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT DR KARIADI
SEMARANG
2005**

i

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft.	4406/T/RK/C.
Tgl.	2-8-06

HALAMAN PENGESAHAN

1. JUDUL PENELITIAN : Uji efikasi terapi kombinasi Artesunate + Amodiaquine
pada malaria falciparum tanpa komplikasi
di Kabupaten Banjarnegara Propinsi Jawa Tengah
2. RUANG LINGKUP : Penyakit Tropik – Infeksi
3. PENELITI : Dr. Wahyu Djatmiko
4. PEMBIMBING : Dr. M. Hussein Gasem, PhD, SpPD-KPTI
5. KONSULTAN : Dr. Ferdinand J. Laihad, MPH
Dr. Emiliana Tjitra, MSc, PhD
Dr. Lily Herawaty, MKes
Dr. Masrifan Djamil, MPH
6. LAMA PENELITIAN : 6 (enam) bulan.
7. PEMBIAYAAN : Departemen Kesehatan RI.

Perbaikan isi tesis sesuai dengan hasil diskusi pada saat presentasi tanggal :
27 September 2005 telah disetujui oleh pembimbing.

Semarang, 11 Oktober 2005

Pembimbing,



Dr. M. Hussein Gasem, PhD, SpPD-KPTI

TESIS

UJI EFIKASI TERAPI KOMBINASI ARTESUNATE + AMODIAQUINE PADA MALARIA FALCIPARUM TANPA KOMPLIKASI DI KABUPATEN BANJARNEGARA PROPINSI JAWA TENGAH

Oleh

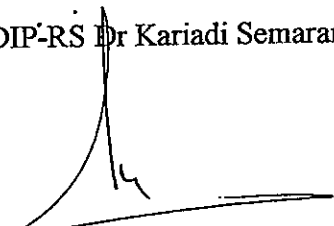
Dr. Wahyu Djatmiko

Diajukan sebagai syarat memperoleh gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam
pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro-RS Dr Kariadi Semarang

Disetujui,

Semarang,

Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP-RS Dr Kariadi Semarang


Prof. DR.Dr. Darmono, SpPD-KEMD

KPS PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP-RS Dr Kariadi Semarang


Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Daftar Isi	iv
Daftar Gambar dan Tabel	vii
Abstract	viii
Abstrak	ix
Petuah Ayah	x
Kata Pengantar	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	3
I.3. Tujuan Penelitian	3
I.3.1. Tujuan Umum	3
I.3.2. Tujuan Khusus	4
I.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1. Siklus Hidup <i>Plasmodium</i>	5
II.2. Gambaran Klinik	7
II.3. Diagnosis	10
II.4. Obat Anti Malaria	11
II.4.1. Artesunate (AS)	12
II.4.2. Amodiaquine (AQ)	13
II.5. Rasionalisasi Terapi Kombinasi Artesunate+Amodiaquine	14
II.6. Kerangka Teori	15
BAB III. METODE PENELITIAN	16
III.1. Lokasi Penelitian	16
III.2. Pasien	16
	iv

III.2.1. Kriteria Inklusi	16
III.2.2. Kriteria Eksklusi	17
III.3. Besar Sampel	17
III.4. Disain Penelitian	18
III.5. Pelaksanaan Penelitian	19
III.6. Pemeriksaan Klinik dan Laboratorium	21
III.7. Evaluasi Respon Terapi	22
III.7.1. Penilaian Hasil Primer	22
III.7.1.1. Kegagalan pengobatan dini / ETF	22
III.7.1.2. Kegagalan pengobatan kasep / LTF	23
III.7.1.2.1. Kegagalan klinik (& parasitologik) kasep / LCPF	23
III.7.1.2.2. Kegagalan parasitologik kasep / LPF	23
III.7.1.3. Respon klinik dan parasitologik memadai / ACPR	23
III.7.2. Penilaian hasil sekunder	24
III.7.2.1. <i>Fever clearance time</i> (FCT)	24
III.7.2.2. <i>Parasite clearance time</i> (PCT)	24
III.7.2.3. <i>Gametocyte carriage rates</i> (GCR)	24
III.7.3. Tolerabilitas dan Keamanan	24
III.8. Analisis Data	25
BAB IV. HASIL PENELITIAN	26
IV.1. Karakteristik Pasien	26
IV.2. Penilaian Hasil Primer	28
IV.3. Penilaian Hasil Sekunder	28
IV.4. Tolerabilitas dan Keamanan	30
IV.5. <i>PCR corrected</i>	31

BAB V. PEMBAHASAN	32
Keterbatasan Penelitian	34
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	36
VI.1. Simpulan	36
VI.2. Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
Lampiran 1. Jadwal <i>Follow Up</i>	39
Lampiran 2. Lembar <i>Informed Consent</i>	40
Lampiran 3. Tabel Dosis Obat	41
Lampiran 4. Kartu Malaria	42
Lampiran 5. Hasil Uji <i>Paired Samples T-Test</i>	43
Lampiran 6. Data Dasar	44
Keterangan tabel data dasar	49

DAFTAR GAMBAR DAN TABEL

Gambar 1. Kerangka Teori	15
Gambar 2. Bagan Disain Penelitian	18
Gambar 3. Bagan Alur Pelaksanaan Penelitian	20
Gambar 4. Proporsi pasien dengan gametosit positif selama periode <i>follow up</i>	29
Tabel 1. Karakteristik pasien.....	26
Tabel 2. Gejala dan tanda klinik pasien malaria falciparum	27
Tabel 3. Penilaian hasil primer uji efikasi kombinasi AS+AQ	28
Tabel 4. Penilaian hasil sekunder uji efikasi kombinasi AS+AQ	29
Tabel 5. Efek samping obat selama periode penelitian	30

ABSTRACT

Background: Despite malaria eradication program in Banjarnegara district, incidence of malaria is still increasing including outbreaks during 2002-2003. One of the causes is drug resistance problem i.e. chloroquine resistant falciparum malaria that was firstly reported in the district in 1989. Treatment failure to sulphadoxin-pyrimethamine (SP), as a second line drug for uncomplicated falciparum malaria, was reported in the district in 2001. In Banjarnegara, treatment failure rates of CQ and SP are >75% and <25%, respectively.

Artemisinin-based combination therapy (ACT) such as artemether or artesunate combined with mefloquine has been the standard treatment in areas of multidrug resistance in Southeast Asia. The combination of artesunate plus amodiaquine (AS+AQ) improved treatment efficacy for uncomplicated falciparum malaria compared to amodiaquine alone in some African countries. The national antimalarial drug policy has to be changed due to the fact that chloroquine resistant falciparum malaria is widespread and SP resistant falciparum malaria is increasing in some areas of Indonesia.

Objectives: To know the efficacy and tolerability of ACT (AS+AQ) in patients with uncomplicated falciparum malaria in Banjarnegara district.

Subjects and methods: The study was conducted during period of October 2003 to March 2004, in outpatient clinics of the community health centers (CHC/"Puskesmas"): Madukara, Petuguran, Wanadadi, Banjarnegara II, Kendaga and Banjarnangu I, in Banjarnegara district, Central Java Province, Indonesia.

The methods (including subjects criteria) used in this study were based on the WHO protocol for assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated falciparum malaria (2001 & 2003). Artesunate 4 mg/kgBW single dose on D0 (day-0), D1 and D2, combined with Amodiaquine with a dose of 25 mg/kgBB were given for three days orally i.e. 10mg/kgBW on D0, D1 and 5mg/kgBW on D2. All patients will receive a single dose of Primaquine 0,75mg/kgBW at D28. If the body's axillary temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$, paracetamol 10 mg/kgBW every 8 hours if needed. To get a better compliance of treatment, subjects were directly observed and supervised by community health workers in taking medicine. Doctors and nurses working in the CHC's were trained by the researchers before the study is started.

Clinical observations on the possibility of side-effects of the study drugs and the appearance of a danger signs of severe and complicated malaria were conducted during the interventions (outpatient follow-up is 28 days). Therapeutic responses were assessed by parasitologically and clinically to D28. Classification of therapeutic response is based on the WHO protocol (2001) such as ETF (early treatment failure), LPF (late parasitological failure), LCPF (late clinical and parasitological failure) and ACPR (adequate clinical and parasitological responses) as primary outcomes. FCT (fever clearance time), PCT (parasites clearance time) and gametocyte carrier rates were calculated as secondary outcomes. To distinguish between re-infection and recrudescence as treatment failures, genotype markers were tested by PCR methods.

Results: Forty-three patients (male: 53.5%) with uncomplicated falciparum malaria were included in the study, one patient lost to follow up after D7. ACPR at D14 was 95.2% and ACPR at D28 was 80.9% (PCR corrected). No early treatment failure was found. LCF was 7.1% while LPF was 11.9%. Gametocyte carrier rates at D7 and D14 was 7% and 5%, respectively. The median of FCT and PCT was 1 (range 0-2) and 1 (1-7) days, respectively. No serious side effects were reported by 13 (30%) of patients on D1; nausea and dizziness as major symptoms and all patients were symptoms-free at D7. The administration of primaquine on D28 should be re-evaluated and may be changed to earlier days of treatment such as on D0.

Conclusions: The combination of artesunate+amodiaquine for 3 days showed a good clinical response for uncomplicated falciparum malaria therapy in Banjarnegara district. This ACT was well tolerated and had no serious side effects.

Keywords: *Banjarnegara, uncomplicated falciparum malaria, artesunate + amodiaquine.*

ABSTRAK

Latar belakang : Meskipun terdapat program pemberantasan malaria di Kabupaten Banjarnegara, insiden malaria masih tetap tinggi termasuk terjadinya kejadian luar biasa pada tahun 2002-2003. Salah satu penyebabnya adalah masalah resistensi obat. Malaria falciparum resisten chloroquine (CQ) pertama kali dilaporkan pada tahun 1989. Kegagalan terapi terhadap sulphadoxin-pyrimethamine (SP), sebagai obat lini kedua terhadap malaria falciparum dilaporkan terjadi pada tahun 2001. Di Kabupaten Banjarnegara, angka kegagalan terapi terhadap CQ dan SP masing-masing >75% dan < 25%.

Artemisinin-based combination therapy (ACT) seperti artemether atau artesunate yang dikombinasi dengan mefloquine telah menjadi terapi standar di daerah *multidrug resistance* di Asia tenggara. Kombinasi artesunate dengan amodiaquine (AS+AQ) meningkatkan efikasi terapi malaria falciparum tanpa komplikasi dibandingkan hanya dengan terapi AQ saja di beberapa negara Afrika.

Kebijakan nasional pengobatan malaria akan diubah berdasarkan fakta bertambah luasnya daerah malaria falciparum resisten CQ dan meningkatnya daerah malaria falciparum resisten SP di Indonesia.

Objektif : Untuk mengetahui efikasi terapi dan tolerabilitas kombinasi AS+AQ pada pasien dengan malaria falciparum tanpa komplikasi di Kabupaten Banjarnegara.

Subjek dan Metode : Penelitian dilakukan dalam periode Oktober 2003 – Maret 2004 pada pasien rawat jalan di enam puskesmas : Madukara, Petuguran, Wanadadi, Banjarnegara II, Kendaga dan Banjarmangu I, Kabupaten Banjarnegara, Propinsi Jawa Tengah, Indonesia.

Metode yang digunakan (termasuk kriteria inklusi) berdasar protokol WHO untuk efikasi terapi obat anti malaria pada malaria falciparum tanpa komplikasi (tahun 2001 dan 2003). Artesunate 4mg/kgBB dosis tunggal per oral diberikan pada H0, H1 dan H2, dikombinasikan dengan Amodiaquine 25mg/kgBB per oral untuk 3 hari : 10mg/kgBB pada H0 dan H1 serta 5mg/kgBB pada H2. Seluruh pasien mendapatkan primaquine 0,75mg/kgBB per oral pada H28. Bila suhu aksiler $\geq 38^{\circ}\text{C}$, diberikan parasetamol 10mg/kgBB setiap 8 jam. Agar didapatkan *compliance* pengobatan yang baik maka pada saat pasien minum obat dilakukan pengawasan langsung oleh petugas puskesmas. Dokter dan perawat puskesmas dilatih terlebih dulu sebelum penelitian dilakukan.

Observasi klinis terhadap kemungkinan adanya efek samping obat dan adanya tanda bahaya malaria berat diamati selama periode intervensi. Respon terapi diamati berdasarkan dapatan klinis dan parasitologis selama 28 hari. Klasifikasi respon terapi berdasar protokol WHO (2001). Penilaian hasil primer meliputi Kegagalan pengobatan dini (KPD), Kegagalan klinis dan parasitologis kasep (KKK), Kegagalan parasitologis kasep (KPaK) dan Respon klinis dan parasitologis memadai (RKPpM). Penilaian hasil sekunder meliputi FCT (*fever clearance time*), PCT (*parasites clearance time*) dan GCR (*gametocyte carrier rates*). Untuk membedakan reinfeksi dengan rekrudensi akibat kegagalan terapi diperiksa *genotype marker* dengan menggunakan metode PCR.

Hasil : Empat puluh tiga pasien (laki-laki 53,5%) dengan malaria falciparum tanpa komplikasi diikutsertakan dalam penelitian ini, seorang pasien *loss to follow up* pada H7. RKPpM pada H14 : 95,2% dan pada H28 : 80,9% (*PCR corrected*). Tidak didapatkan KPD. KKK 7,1% sedangkan KPaK 11,9%. GCR pada H7 dan H14 masing-masing 7% dan 5%. Median FCT dan PCT masing-masing 1 (*range* 0-2) hari dan 1 (*range* 1-7) hari. Tidak ada keluhan efek samping serius yang dilaporkan oleh 13 (30%) pasien pada H1. Mual dan *dizziness* merupakan keluhan efek samping terbanyak, dan seluruh pasien sudah tidak ada keluhan setelah H7. Pemberian primaquine pada H28 perlu dievaluasi dan dapat diberikan lebih awal, yaitu pada H0.

Kesimpulan : Kombinasi artesunate+amodiaquine selama 3 hari menunjukkan respon klinis yang baik terhadap pengobatan malaria falciparum tanpa komplikasi di Kabupaten Banjarnegara. ACT ini dapat ditoleransi dengan baik dan tidak didapatkan efek samping yang serius.

Kata kunci : Banjarnegara, malaria falciparum tanpa komplikasi, artesunate + amodiaquine.

Petuah Ayah
Ajining dhiri saka lathi
Ajining raga dumunung ing busana
Luhuring jiwa witing laku utama
Tuwuhing wibawa kairing wujud ing makarya

KATA PENGANTAR

Adanya keinginan menjunjung tinggi nama almamater dan kesadaran bahwa salah satu tugas mahasiswa adalah ikut mewujudkan cita-cita luhur dengan melaksanakan Tri Dharma Perguruan Tinggi, maka dengan memanjatkan puji dan syukur kepada Allah SWT, saya dapat menyelesaikan tesis yang berjudul : Uji efikasi terapi kombinasi Artesunate + Amodiaquine pada malaria falciparum tanpa komplikasi di Kabupaten Banjarnegara, Propinsi Jawa Tengah.

Upaya ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih dan penghormatan yang sedalam-dalamnya kepada :

1. Para pasien yang dengan rela dan sabar mengikuti penelitian ini.
2. Ayah dan Ibu yang senantiasa mendidik dengan kasih sayang, mendorong dan berdoa tanpa lelah serta atas segala petuah yang diberikan selama ini.
3. Dr. M. Hussein Gasem, PhD, SpPD-KPTI atas bimbingan dan diskusi yang mendalam serta kepercayaan kepada saya untuk melaksanakan penelitian ini.
4. Dr. Ferdinand J. Laihad, MPH, Dr. Emiliana Tjitra, Msc, PhD, Dr. Lily Herawaty, MKes dan Dr. Masrifan Djamil, MPH, atas masukan-masukannya guna sempurnanya penelitian ini.
5. Prof. DR. Dr. Darmono, SpPD-KEMD, Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan selama mengikuti pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

6. Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH, Ketua Program Studi PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan arahan selama proses pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
7. Dekan FK UNDIP dan Direktur RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
8. Semua Guru Besar, Kepala Sub Bagian dan Staf Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah mendidik dan membimbing saya selama menjalani pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
9. Prof. Dr. Pasiyan Rahmatullah, SpPD-KP dan Dr. Budi Riyanto, MSc, SpPD-KPTI yang telah memberikan masukan saat pengajuan proposal guna sempurnanya penelitian ini.
10. Anwar, SKM dan staf di SubDin P2M DinKes Kabupaten Banjarnegara yang tanpa lelah membantu saya dalam pelaksanaan penelitian ini.
11. Steven Bjorge, MD, perwakilan WHO di Indonesia atas diskusi-diskusinya.
12. Dr. Burham yang banyak membantu dan menemani saya menyelesaikan penelitian ini.
13. Dr. Paulus dan Dr. Veronica Dhian R atas bantuan-bantuannya.
14. Dr. Agung Budianto, Dr. Ary Gunawan, Dr. Sulistyowati, Drg. Edi Nugroho, Dr. Faisal, dan Dr. Welly SB beserta seluruh staf puskesmas atas bantuan dan kerja samanya

15. Mas Bambang, mbak Alfiah, dan para mikroskopis puskesmas yang membantu membuat dan memeriksa seluruh sediaan darah.

16. Para Juru Malaria Desa yang tanpa pamrih dan tanpa lelah membantu saya menyelesaikan penelitian ini.

17. Bp. Maulidan dan keluarga yang telah menerima saya dengan baik untuk dapat tinggal di rumah beliau selama kegiatan penelitian di Banjarnegara.

18. Segenap sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang atas kerjasama yang erat selama proses pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

19. Staf paramedis dan staf administrasi di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah bekerjasama dengan baik selama saya menjalani pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

Akhirnya kepada berbagai pihak yang telah membantu dan tidak dapat disebutkan satu persatu saya ucapkan terima kasih serta permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang nyaman selama kegiatan penelitian ini. Kiranya segala sesuatu yang telah saya kerjakan ini dapat memberikan manfaat untuk sesama dan bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Semoga Allah SWT selalu berkenan melimpahkan taufik dan hidayah-Nya kepada kita sekalian.

Amin.

Wahyu Djatmiko

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Malaria masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting di Jawa Tengah. Sejak tahun 1997, kejadian luar biasa (KLB) telah dilaporkan terjadi di beberapa kabupaten di propinsi Jawa Tengah.^{1,2} Berdasarkan *annual parasite incidence (API)* yang diterima Sub Direktorat Malaria Departemen Kesehatan RI, di Jawa – Bali ditemukan peningkatan kasus dari 0,51 per seribu penduduk pada tahun 1999 menjadi 0,60 per seribu penduduk pada tahun 2001.³ Di Kabupaten Banjarnegara program pemberantasan malaria telah dilakukan berkesinambungan, diantaranya adalah dengan penemuan kasus secara aktif maupun pasif, penyemprotan dan pemasangan kelambu, meskipun demikian peningkatan kasus masih juga terjadi. Salah satu penyebabnya adalah problem resistensi terhadap obat anti malaria. Malaria falciparum resisten chloroquine (CQ) dilaporkan pertama kali pada tahun 1989 dan kemudian ditemukan pula di seluruh propinsi di Indonesia.⁴

Penelitian *in vitro* yang memantau efikasi sulfadoxine/pyrimethamine (SP) di Kabupaten Banjarnegara pada tahun 1989 juga menunjukkan bahwa 25% kasus malaria falciparum telah resisten terhadap SP.⁵ Sebagai obat anti malaria lini kedua di Kabupaten Banjarnegara, SP telah digunakan untuk terapi malaria falciparum tanpa komplikasi sejak tahun 1990.⁶ Kegagalan pengobatan SP terhadap malaria falciparum telah dilaporkan dari Purworejo (2000) dan

Banjarnegara (2001).⁵ Di Banjarnegara, kegagalan pengobatan CQ diperkirakan di atas 75% dan terhadap SP kurang dari 25%.⁷

Penggunaan artemisinin merupakan kemajuan besar dalam pengobatan malaria, meskipun derivat artemisinin memiliki kekurangan yaitu waktu paruhnya pendek. Bila digunakan sebagai pengobatan tunggal diperlukan waktu 5 hari untuk mengeliminasi parasit secara lengkap. Aktivitas anti malaria artemisinin dan derivatnya sangat cepat, dan kebanyakan pasien menunjukkan perbaikan klinis dalam 1 – 3 hari. Meskipun demikian rekrudensi cukup tinggi jika : (i) digunakan sebagai pengobatan tunggal, (ii) pemberian dengan dosis yang tidak tepat, (iii) jangka waktu pemberian yang pendek.⁸ *Artemisinin-based Combination Therapy* (ACT) seperti artemether atau artesunate (AS) dengan mefloquine telah digunakan sebagai terapi alternatif di daerah dengan *multidrug resistance* di beberapa negara di Asia Tenggara.^{9,10}

Berdasarkan beberapa studi terhadap pengobatan malaria falciparum tanpa komplikasi di Afrika sejak lebih dari 10 tahun yang lalu, amodiaquine (AQ) terbukti signifikan lebih efektif dibandingkan dengan CQ dalam mengeliminasi parasit, dengan kecenderungan perbaikan klinis yang lebih cepat. Perbedaan ini juga ditemui pada daerah yang dianggap resisten terhadap CQ. Kombinasi AS+AQ meningkatkan efikasi pada pengobatan malaria falciparum tanpa komplikasi dibandingkan dengan AQ saja di Gabon dan Kenya.¹¹

Artesunate dan Amodiaquine belum dimasukkan dalam kebijakan nasional pengobatan malaria di Indonesia, tetapi Coartem® (kombinasi dari

artemether dan lumefantrine) telah digunakan selama KLB di Pegunungan Menoreh Purworejo pada tahun 2001. Meskipun setelah diintervensi dengan Coartem® kasus malaria turun secara drastis, tetapi intervensi ini tidak dievaluasi secara ilmiah. Kombinasi AS+AQ merupakan salah satu terapi kombinasi yang dapat diterapkan di Indonesia.

I.2. Rumusan Masalah

- I.2.1. Kasus malaria falciparum resisten CQ atau SP telah dilaporkan terjadi di Kabupaten Banjarnegara sebagaimana terjadi di daerah malaria lainnya di Indonesia.
- I.2.2. Kejadian luar biasa yang baru saja terjadi dan tersebar luasnya malaria falciparum resisten CQ atau SP dapat menghambat program eradikasi malaria di Kabupaten Banjarnegara.
- I.2.3. Adanya rencana perubahan kebijakan nasional pengobatan malaria di Indonesia.
- I.2.4. Belum ada studi efikasi *Artemisinin-based Combination Therapy* (ACT) sesuai dengan protokol WHO yang dikerjakan di Indonesia.

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah terapi kombinasi AS+AQ merupakan regimen anti malaria alternatif yang efektif dan aman sebagai terapi malaria falciparum tanpa komplikasi di Kabupaten Banjarnegara.

I.3.2. Tujuan Khusus

I.3.2.1. Mengetahui efikasi terapi kombinasi AS+AQ pada pasien malaria falciparum tanpa komplikasi di Kabupaten Banjarnegara.

I.3.2.2. Mengetahui tolerabilitas dan mengidentifikasi efek samping terapi kombinasi AS+AQ pada pasien malaria falciparum tanpa komplikasi di Kabupaten Banjarnegara.

I.4. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat diketahui apakah kombinasi AS+AQ dapat digunakan sebagai regimen anti malaria alternatif yang efektif untuk pasien malaria falciparum tanpa komplikasi di Kabupaten Banjarnegara pada khususnya dan di daerah endemis malaria lainnya di Indonesia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Siklus Hidup *Plasmodium*

Malaria adalah infeksi yang disebabkan oleh parasit malaria, suatu protozoa darah yang termasuk dalam famili *Plasmodiidae*, genus *Plasmodium*. Genus *Plasmodium* terdiri dari 3 sub-genus. Sub-genus *plasmodium* dengan spesies yang menginfeksi manusia adalah *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*. Sub-genus *Laverania* dengan spesies yang menginfeksi manusia adalah *P. falciparum* dan Sub-genus *Vinckeia* yang tidak menginfeksi manusia. Ciri utama famili *Plasmodiidae* adalah adanya 2 siklus hidup yaitu siklus aseksual pada vertebrata yang berlangsung di eritrosit dan organ lainnya serta siklus seksual yang dimulai pada vertebrata dan seterusnya berlanjut pada nyamuk.¹²

Siklus hidup semua spesies parasit malaria pada manusia adalah sama, yaitu mengalami stadium yang berpindah dari vektor nyamuk ke manusia dan kembali ke nyamuk lagi. Terdiri dari siklus seksual (sporogoni) yang berlangsung pada nyamuk *anopheles* dan siklus aseksual yang berlangsung pada manusia. Siklus pada manusia ini terdiri dari fase eritrosit (*erythrocytic schizogony*) dan fase yang berlangsung di dalam parenkim hati (*exo-erythrocytic schizogony*).^{12,13}

Infeksi pada manusia diawali dari gigitan nyamuk betina dengan memasukkan sporozoit yang ada di dalam air liurnya ke dalam aliran darah sewaktu mengisap darah. Dalam waktu 2 jam sporozoit akan menuju hati dan masuk ke dalam hepatosit. Setelah 1-2 minggu sporozoit akan mengalami

reproduksi aseksual berupa proses skizogoni atau proses pemisahan, yang akan menghasilkan 10 – 30 ribu merozoit. Kemudian merozoit ini akan dikeluarkan dari sel hati dan selanjutnya akan menginfeksi darah.¹³

Merozoit hasil pembentukan eksoeritrositer ini mempunyai jangka hidup yang singkat dan harus segera masuk ke dalam eritrosit, karenanya merozoit ini dapat bergerak/bersifat motil. Sewaktu merozoit ini dilepaskan dari hepatosit ke dalam darah, dimulailah proses skizogoni eritrositik, atau reproduksi aseksual stadium darah. *P. falciparum* akan menginfeksi semua stadium eritrosit sehingga dapat menginfeksi 10% - 40% dari jumlah eritrosit.¹²

Siklus dalam darah dimulai dengan keluarnya merozoit dari skizon matang di dalam hati ke dalam sirkulasi darah. Waktu minimal mulai dari infeksi oleh nyamuk sampai dengan tampak pertama kalinya merozoit di dalam eritrosit disebut periode prepaten, periode ini konstan dan khas pada masing-masing spesies, untuk *P. falciparum* periode ini sekitar 9-10 hari. Periode ini dapat diamati dengan pemeriksaan hapusan darah tebal secara serial dengan interval waktu tertentu untuk mengamati pertama kalinya parasit tampak di dalam darah. Periode inkubasi adalah masa dimulainya infeksi sampai tampak gejala-gejala dan tanda-tanda infeksi, yaitu sampai parasitemia mencapai kepadatan tertentu untuk dapat menimbulkan gejala klinis. Biasanya terjadi 2 hari setelah periode prepaten.¹²

Setelah masuk ke dalam eritrosit, merozoit akan berubah sedemikian rupa dan dalam waktu 12-24 jam akan terbentuk sel tunggal yang disebut tropozoit. Kemudian akan diikuti dengan pembelahan nukleus beberapa kali dan terus

berlangsung sampai parasit menjadi matur. Selanjutnya akan terjadi proses skizogoni dengan pembentukan beberapa merozoit. Siklus aseksual *P. falciparum* di dalam eritrosit membutuhkan waktu sekitar 48 jam.¹²

Beberapa merozoit akan berdiferensiasi menjadi bentuk seksual parasit, yaitu gametosit dalam waktu antara 2 – 10 hari tergantung spesiesnya. Ada dua jenis gametosit yaitu makrogametosit (betina) dan mikrogametosit (jantan). Gametosit imatur *P. falciparum* berbentuk elips sedangkan yang matang berbentuk pisang (bulan sabit). Gametosit ini akan berkembang terutama pada malam hari, hal ini untuk menyesuaikan diri dengan kebiasaan nyamuk *Anopheles* yang menggigit korbannya pada malam hari. Masa hidup gametosit matur *P. falciparum* dapat sampai beberapa minggu dengan waktu paruh 2 – 3 hari. Gametosit akan tertelan bersama dengan darah yang dihisap oleh nyamuk betina dan selanjutnya akan terjadi siklus sporogoni pada nyamuk.^{12,13}

II.2. Gambaran Klinik

Gejala klinik malaria meliputi keluhan dan tanda klinik yang merupakan petunjuk penting dalam mendiagnosis malaria. Gejala klinik ini dipengaruhi oleh jenis plasmodium, imunitas tubuh dan jumlah parasit yang menginfeksi. Malaria sebagai penyakit infeksi yang disebabkan plasmodium mempunyai gejala utama demam. Diduga terjadinya demam berhubungan dengan proses skizogoni (pecahnya merozoit/skizon) dan akhir-akhir ini dihubungkan dengan pengaruh *Glycosyl phosphatidylinositol* (GPI) atau terbentuknya sitokin.¹⁴

Pada sebagian penderita, demam tidak terjadi, misalnya di daerah hiperendemik, banyak orang dengan parasitemia tanpa gejala. Gambaran karakteristik dari malaria adalah demam periodik, anemia dan splenomegali. Berat ringannya manifestasi klinik ini tergantung dari jenis plasmodium penyebab malaria. Infeksi *P. falciparum* dapat berlangsung cukup ganas, memberikan banyak komplikasi dan mudah terjadi resistensi terhadap pengobatan.¹⁴

Keluhan prodromal dapat terjadi sebelum terjadinya demam, berupa : kelesuan, malaise, sakit kepala, nyeri pada tulang/otot, anoreksia, perut terasa tidak enak, diare ringan dan kadang-kadang merasa dingin di punggung. Pada malaria falciparum, keluhan prodromal ini kadang tidak jelas dan bahkan gejala dapat timbul mendadak.¹⁴

Gejala klasik malaria, yaitu terjadinya trias malaria yang terjadi secara berurutan. Dimulai dengan periode dingin, dimana penderita mulai menggigil, kulit teraba dingin dan kering. Penderita sering membungkus diri dengan selimut atau sarung, tampak pucat sampai sianosis seperti orang kedinginan dan pada saat menggigil sering seluruh tubuh bergetar dan gigi-gigi saling terantuk.. Periode ini berlangsung 15 menit sampai 1 jam dan diikuti dengan meningkatnya temperatur.¹⁴

Periode berikutnya adalah periode demam. Muka penderita menjadi merah, kulit teraba panas dan kering, nadi menjadi cepat dan suhu badan tetap tinggi, dapat mencapai 40°C atau lebih. Penderita akan membuka blanketnya, respirasi meningkat, nyeri kepala, nyeri retroorbital, muntah-muntah dan dapat terjadi syok.

Kesadaran dapat menurun sampai dengan kejang (terutama pada anak). Periode ini dapat terjadi lebih dari 2 jam. Lalu diikuti dengan periode berkeringat. Penderita berkeringat mulai dari temporal, diikuti seluruh tubuh, sampai dengan basah, temperatur turun, penderita merasa capai dan sering tertidur. Bila penderita bangun akan merasakan sehat dan dapat melakukan pekerjaan seperti biasa.¹⁴

Trias malaria secara keseluruhan dapat terjadi antara 6 sampai 10 jam. Pada malaria falciparum, menggigil dapat berlangsung berat maupun tidak terjadi sama sekali. Demam pada malaria falciparum biasanya ireguler dan tidak periodik setelah beberapa saat berbentuk quodian (interval 24 jam). Pada fase demam suhu tidak turun sampai normal, temperatur menjadi remiten atau kontinua, bahkan kadang dengan dua puncak. Sering pula terjadi hiperpireksia dengan temperatur di atas 40°C. Gejala lain berupa konvulsi, pnemonia aspirasi, banyak berkeringat meskipun temperatur normal. Apabila infeksi memberat nadi akan menjadi cepat, nausea, muntah, diare menjadi berat dan diikuti kelainan paru.¹⁴

Anemia merupakan gejala yang sering terjadi pada infeksi malaria. Anemia lebih sering dijumpai pada penderita di daerah endemik terutama pada anak-anak dan ibu hamil. Anemia pada malaria falciparum lebih menonjol dapat disertai dengan lekopenia dan monositosis.¹⁴

Splenomegali sering dijumpai pada penderita malaria. Limpa akan teraba setelah 3 hari dari infeksi akut. Limpa menjadi bengkak, nyeri dan hiperemis. Limpa merupakan organ penting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi malaria. Penelitian pada hewan coba menunjukkan limpa menghapuskan eritrosit yang

terinfeksi melalui perubahan metabolisme, antigenik dan *rheological* dari eritrosit yang terinfeksi. Klasifikasi pemeriksaan untuk mendeteksi pembesaran limpa dapat menurut metode Hackett.

Hepar sering kali juga membesar disertai dengan ikterus. Kelainan fungsi hati lebih dominan peningkatan bilirubin daripada peningkatan enzim transaminase. Kelainan ginjal juga dapat terjadi pada malaria falciparum. Pada urinalisis dapat dijumpai albuminuria, silinder hyalin maupun granuler dan adanya gangguan pada fungsi tubulus yang ditandai dengan kadar klorida urine yang rendah walaupun penderita tidak mengalami dehidrasi. Adanya riwayat demam dengan anemia dan splenomegali merupakan petunjuk untuk diagnosis infeksi malaria khususnya di daerah endemik.¹⁴

II.3. Diagnosis

Diagnosis malaria didasarkan pada manifestasi klinis, uji imunoserologis dan ditemukannya parasit plasmodium di dalam darah penderita. Sebagai baku emas pemeriksaan laboratorium pada penderita demam malaria, baik individual atau dalam survei epidemiologis adalah pemeriksaan mikroskopis untuk menemukan parasit plasmodium di dalam darah tepi. Uji serologis yang dirancang dengan bermacam-macam target dianjurkan sebagai pelengkap pemeriksaan mikroskopis dalam menunjang diagnosis cepat malaria atau ditujukan untuk survei epidemiologis dimana pemeriksaan mikroskopis tidak dapat dilakukan.¹⁵

Sebagai baku emas, pemeriksaan mikroskopis mempunyai nilai diagnostik yang tinggi. Pemeriksaan ini memiliki persyaratan pengambilan sampel harus tepat yaitu pada akhir periode demam, volume sampel darah kapiler yang cukup : 3,0 – 4,0 μ L untuk pemeriksaan preparat darah tebal dan 1,0 – 1,5 μ L untuk sediaan tipis. Pengecatan biasanya menggunakan Giemsa, karena murah dan pengerjaannya mudah.¹⁵

Pemeriksaan ini sensitif, terutama jika dikerjakan oleh petugas yang terlatih. Mikroskopis dapat mengidentifikasi 5 – 10 parasit per μ L darah.¹⁵ Pemeriksaan ini juga informatif karena dapat mengidentifikasi spesies parasit dan stadiumnya.^{15,16}

II.4. Obat Anti Malaria

Obat anti malaria yang ideal adalah obat yang efektif terhadap semua jenis dan stadia parasit, menyembuhkan infeksi akut maupun laten, cara pemakaian yang mudah, harga terjangkau dan mudah diperoleh serta memiliki efek samping dan toksisitas yang rendah. Obat anti malaria dapat dikelompokkan menurut rumus kimianya atau cara kerja obat pada stadia parasit. Disamping itu juga ada beberapa obat yang terdaftar sebagai antibiotika tetapi dapat juga bekerja sebagai anti malaria.¹⁷

Efektivitas obat dinilai dari sensitivitas atau resistensi terhadap obat tersebut. Resistensi parasit malaria terhadap obat anti malaria adalah kemampuan parasit untuk terus hidup dalam tubuh manusia, berkembang biak dan menimbulkan gejala penyakit walaupun telah diberikan pengobatan secara teratur baik dengan dosis

standar maupun dosis yang lebih tinggi, yang masih bisa ditoleransi oleh pemakai obat. Batasan ini umumnya untuk *P. falciparum* terhadap obat anti malaria yang bersifat skizontosida darah.¹⁷

Obat anti malaria yang dipakai dalam penelitian ini adalah Artesunate (AS) dan Amodiaquine (AQ).

II.4.1. Artesunate (AS)

Artesunate (AS) merupakan derivat artemisinin yang merupakan obat anti malaria kelompok seskuiterpen lakton yang bersifat skizontosida darah untuk *P. falciparum* dan *P. vivax*. Obat ini dikembangkan dari obat tradisional Cina untuk pengobatan demam yang dibuat dari ekstrak tumbuhan *Artemesia annua* L (*Qinghaosu*) yang telah dipakai sejak ribuan tahun yang lalu. Obat golongan ini dapat digunakan untuk pengobatan malaria tanpa komplikasi, yang *multidrug* resisten dan malaria berat.¹⁷

Artesunate tersedia dalam bentuk tablet, serbuk kering dalam ampul dan rektal suppositoria. Sediaan tablet mengandung 50 mg artesunate. Konsentrasi AS peroral di dalam plasma dicapai dalam waktu 1 jam, sedangkan waktu paruhnya adalah 4 – 8 jam. Secara cepat AS akan mengalami biotransformasi menjadi dihydroartemisinin (DHA), dimana baik AS maupun DHA mempunyai efek terhadap parasit malaria. Dosis peroral untuk malaria *falciparum* tanpa komplikasi adalah 4 mg/kgBB/hari. Efek samping yang pernah dilaporkan meliputi mual, muntah, bercak kemerahan di kulit, gatal dan rambut rontok.¹⁷

Hasil uji pada pengobatan malaria falciparum tanpa komplikasi dengan dosis 600 mg/5 hari di Kalimantan Timur menunjukkan efikasi yang baik pada minggu pertama, dan didapatkan kasus rekrudensi pada minggu berikutnya. Adanya kasus rekrudensi ini, seringkali AS dikombinasikan dengan obat anti malaria lainnya.^{17,18}

II.4.2. Amodiaquine (AQ)

Amodiaquine merupakan obat kelompok 4-aminoquinoline yang mempunyai struktur dan aktivitas mirip dengan chloroquine (CQ). Disamping memiliki efek anti malaria, obat ini juga mempunyai efek anti piretik dan anti inflamasi. Di luar negeri, terutama di Afrika, AQ menjadi pilihan pertama seperti halnya CQ sebagai pengobatan malaria falciparum tanpa komplikasi.

Tersedia dalam bentuk tablet dan sirup hydrochloride atau chlorohydrate untuk pemberian oral. Satu tablet mengandung 200 mg atau 600 mg basa amodiaquine hydrochloride atau 153,1 mg basa amodiaquine chlorohydrate, sedangkan 1 ml sirup mengandung 10 mg basa amodiaquine hydrochloride atau chlorohydrate. Dalam waktu 8 jam, obat ini telah dapat ditemukan dalam darah. Waktu paruhnya mencapai 18 hari. Dosis untuk pengobatan malaria falciparum tanpa komplikasi adalah seperti CQ yaitu 25 – 35 mg basa/KgBB/3hari. Penambahan dosis tidak meningkatkan efikasi dan toksisitas. Di Afrika pengobatan malaria falciparum tanpa komplikasi dengan menggunakan AQ memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan CQ atau SP.

Efek samping AQ seperti halnya CQ, terutama mual, muntah, sakit perut, diare dan gatal-gatal. Efek samping yang berat dapat terjadi hepatitis toksik dan

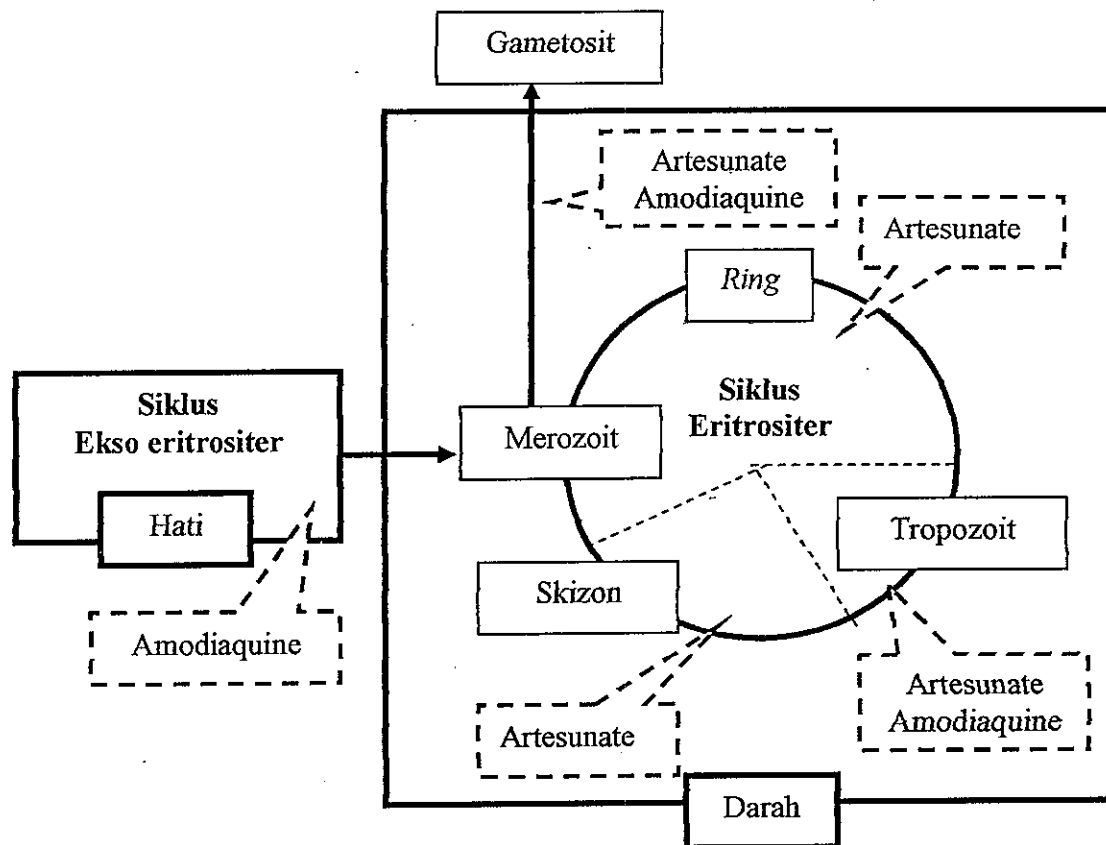
agranulositosis yang fatal. Oleh karena itu obat ini tidak diberikan pada penderita dengan gangguan fungsi hati dan tidak digunakan sebagai obat profilaksis.¹⁷

II.5. Rasionalisasi Terapi Kombinasi Artesunate + Amodiquine

Artesunate bekerja cepat terhadap parasit Plasmodium dan gejala yang ditimbulkannya, efektivitas tinggi, dengan toksisitas yang rendah. AS juga memiliki efek inhibisi terhadap gametosit dan berefek gametosidal. Sampai saat ini belum ada laporan tentang resistensi terhadap AS dan tidak ditemukan bukti adanya resistensi silang dengan CQ. Sedangkan AQ memiliki waktu terapi yang pendek, toksisitas yang rendah, angka resistensi yang masih rendah bila dibandingkan dengan CQ dan harganya relatif murah. Sehingga kombinasi AS+AQ akan memberikan jangka waktu terapi yang lebih pendek, efektif dengan toksisitas dan resistensi yang rendah.¹⁹

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Adjuik *et al* (2002) yang membandingkan terapi kombinasi AS+AQ dengan AQ pada penderita anak-anak dengan malaria falciparum tanpa komplikasi di 3 negara Afrika menunjukkan angka kesembuhan terapi kombinasi AS+AQ pada evaluasi H28 di Gabon sebesar 90% (*PCR corrected*), Kenya sebesar 80% (*PCR corrected*) dan di Senegal sebesar 82% (*PCR uncorrected*). Angka tersebut jauh lebih baik jika dibandingkan dengan hanya menggunakan AQ saja.¹¹

II.6. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka teori titik tangkap terapi kombinasi AS+AQ pada siklus hidup *P. falciparum*.

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1. Lokasi Penelitian

Penelitian uji efikasi ini dilakukan secara prospektif selama 6 bulan (Oktober 2003 – Maret 2004) pada pasien rawat jalan di 6 puskesmas yaitu Madukara, Petuguran, Wanadadi, Banjarnegara II, Kendaga dan Banjarmangu I Kabupaten Banjarnegara, Propinsi Jawa Tengah. Puskesmas-puskesmas ini dipilih secara *proporsive sampling* dengan kriteria : (i) Berada di daerah hipo-mesoendemik malaria yang memiliki masalah resistensi terhadap obat anti malaria; (ii) Mudah dicapai; (iii) Memiliki dokter, perawat dan mikroskopis yang berpengalaman terhadap malaria; (iv) Dikunjungi tidak kurang dari 30 pasien per hari.

III.2. Pasien

Subjek penelitian adalah pasien rawat jalan di 6 puskesmas lokasi penelitian yang datang sendiri (*passive case detection/PCD*). Pasien diikutsertakan dalam penelitian bila memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi.

III.2.1. Kriteria Inklusi

- a) Umur ≥ 1 tahun.
- b) Sediaan darah hapus positif *P. falciparum* stadium aseksual, infeksi tunggal.
- c) Kepadatan parasit aseksual 1.000 – 200.000/ μ L.

- d) Riwayat demam dalam 48 jam terakhir, atau suhu aksila $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$.
- e) Bersedia datang ke puskesmas atau dikunjungi untuk *follow up* sesuai jadwal. (Lampiran 1).
- f) Pasien atau orang tua pasien (bagi pasien anak-anak) bersedia menandatangani persetujuan partisipasi (*informed consent*). (Lampiran 2).

III.2.2. Kriteria Eksklusi

Didapatkannya satu atau lebih kondisi-kondisi sebagai berikut :

- a) Adanya satu atau lebih gejala/tanda malaria berat.
- b) Kurang gizi berat.
- c) Ibu hamil atau menyusui.
- d) Demam akibat penyakit lain termasuk *mixed infection*.
- e) Riwayat reaksi hipersensitif atau intoleransi terhadap artesunate atau amodiaquine.
- f) Minum obat anti malaria lain sebelum atau selama masa *follow up*.

III.3. Besar Sampel

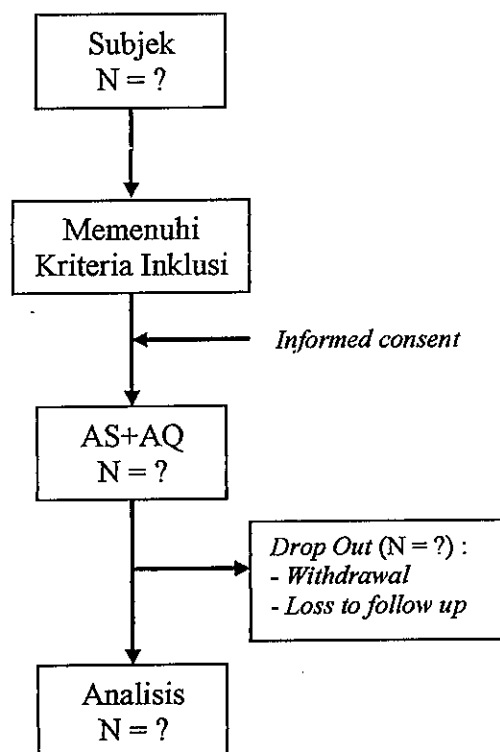
Dalam penelitian ini besar sampel dihitung berdasarkan *Lot Quality Assurance Sampling Method (LQAS Method)* dengan asumsi kegagalan pengobatan 25%, yang merupakan batas tertinggi yang tidak dapat diterima, dan 90% merupakan batas tertinggi yang masih dapat diterima. Dengan derajat keyakinan 95% dan kekuatan (*power*) 80%, maka minimal jumlah sampel adalah

42 pasien. Untuk mengantisipasi pasien yang tidak dapat melanjutkan evaluasi (*drop out*), jumlah sampel ditambah 20% menjadi 50 pasien.²⁰

III.4. Disain Penelitian

Uji efikasi ini dilakukan sesuai dengan protokol WHO (2001 dan 2003).^{20,21}

Disain penelitian adalah sederhana, satu lengan, secara prospektif dievaluasi respon klinis dan parasitologis terhadap pengobatan dengan pengawasan langsung (*directly observed treatment*) untuk malaria falciparum tanpa komplikasi.

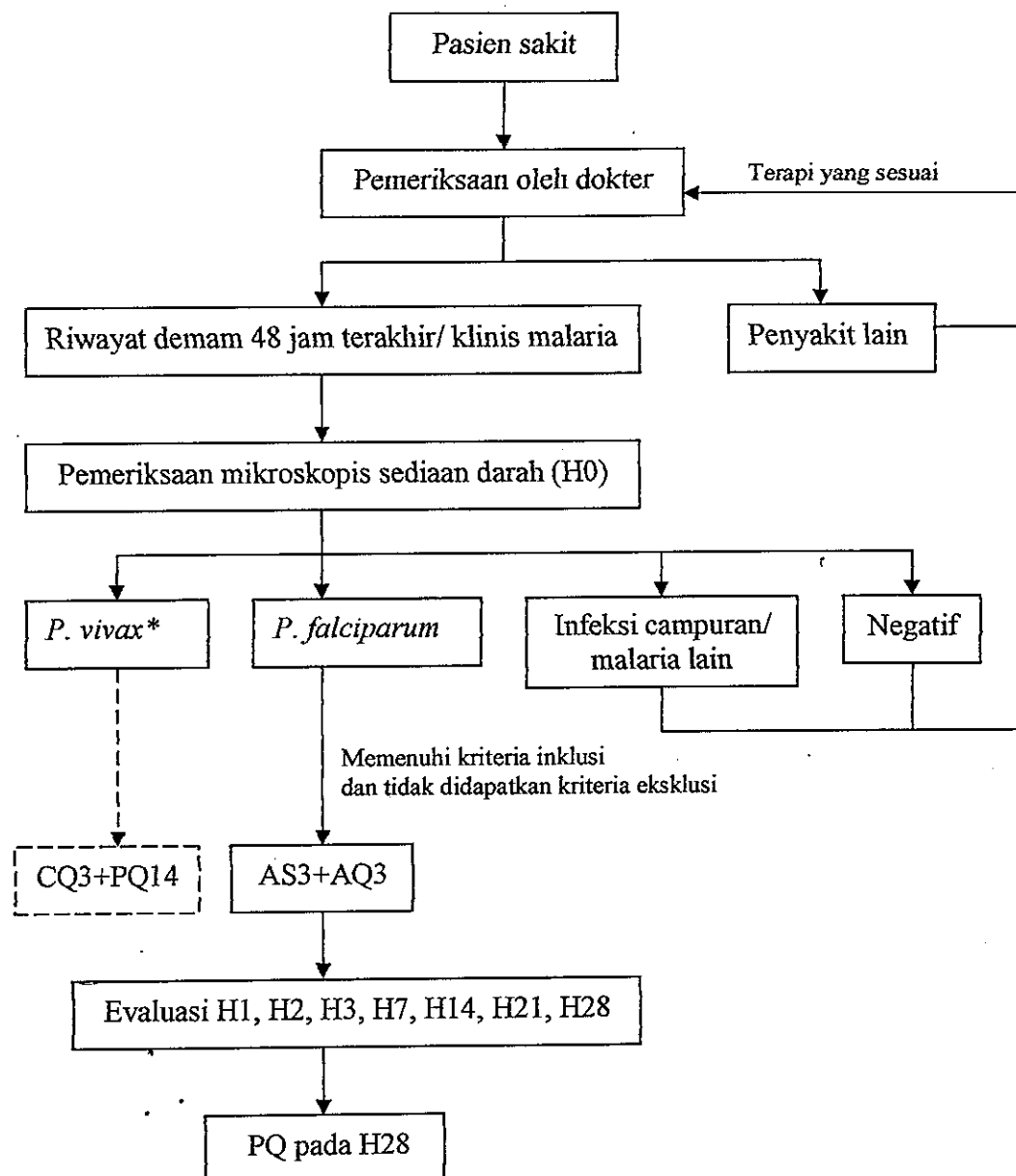


Gambar 2. Bagan disain penelitian.

III.5. Pelaksanaan Penelitian

Setelah dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan sediaan darah, kepada pasien atau orang tua pasien (untuk pasien anak-anak) diberikan penjelasan yang cukup dan setelah mengisi *informed consent*, pasien mendapatkan Artesunate (Beijing Holley-Cotec Pharmaceutical Co Ltd : 50 mg /tablet) 4 mg/kgBB dosis tunggal/hari/oral pada H0, H1 dan H2 ditambah Amodiaquine (Beijing Holley-Cotec Pharmaceutical Co Ltd : 200 mg/tablet) 25 mg basa/kgBB dalam 3 hari dengan pembagian dosis 10 mg basa/kgBB/hari/oral pada H0 dan H1 serta 5 mg basa/kgBB/hari/oral pada H2. Semua pasien mendapatkan Primaquine (Kimia Farma : 25 mg garam/tablet setara 15 mg basa) dengan dosis 0,75 mg basa/kgBB/oral pada akhir penelitian (H28). (Tabel 3. Tabel dosis obat).

Untuk mendapatkan *compliance* pengobatan yang baik, semua pasien diawasi oleh petugas kesehatan saat minum obat dan diobservasi adanya perubahan gejala dan keluhan selama pengobatan yang sebelumnya tidak ada. Jika suhu aksila $\geq 38^{\circ}\text{C}$, pasien diberi paracetamol 10 mg/kgBB setiap 8 jam. Bila selama pemantauan uji efikasi ini terdapat gejala atau tanda malaria berat atau komplikasi, pasien dikeluarkan dari penelitian dan dirujuk ke rumah sakit untuk diterapi sesuai dengan standar pengobatan malaria berat, misalnya dengan pemberian Quinine dihydrochloride per intravena dan terapi penunjang lainnya sesuai dengan kondisi pasien.



* Monitoring pengobatan simptomatis CQ pada malaria vivax dilakukan tersendiri.

AS : Artesunate AQ : Amodiaquine CQ : Chloroquine PQ : Primaquine

Gambar 3. Bagan alur pelaksanaan penelitian.

III.6. Pemeriksaan Klinik dan Laboratorium

Gejala dan tanda klinik semua pasien dicatat di dalam kartu malaria (Lampiran 4). Dokter, paramedis dan mikroskopis puskesmas telah dilatih terlebih dahulu sebelum penelitian ini dilaksanakan.

Sediaan darah tebal dan tipis dibuat dua buah dan diwarnai dengan zat pewarna Giemsa 10%. Semua sediaan darah diperiksa oleh mikroskopis yang telah dilatih dan tidak mengetahui keadaan pasien. Kepadatan parasit dihitung per 200 leukosit, dan dihitung dengan asumsi jumlah leukosit pada orang normal rata-rata adalah $8000/\mu\text{L}$ ($= 40 \times$ jumlah parasit). Sediaan hapus tebal dikatakan positif jika didapatkan setidaknya satu bentuk parasit aseksual setelah diperiksa 100 lapangan pandang dengan pembesaran 1000 kali. Usapan darah tebal dianggap negatif jika tidak ditemukan parasit dalam 100 lapangan pandang dengan pembesaran 1000 kali. Usapan darah tipis digunakan untuk identifikasi spesies parasit. Semua sediaan darah di-*cross check* oleh mikroskopis dari Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah.

Karier gametosit (*gametocytes carriage*) dihitung berdasarkan proporsi pasien dengan gametositemia. Untuk membedakan reinfeksi atau rekrudensi akibat kegagalan terapi, digunakan *genotype markers*: *Merozoite Surface Protein 1* (MSP1), *Merozoite Surface Protein 2* (MSP2) dan *Glutamate Rich Protein* (GLURP). Pada penelitian ini diambil *blood blots* dengan kertas saring S&S09 pada H0 dan hari di mana pasien mengeluh demam kembali atau terjadi

parasitemia, untuk pemeriksaan *genotyping* dengan metode *polymerase chain reaction (PCR)*. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium referensi.

Observasi klinik terhadap kemungkinan terjadinya efek samping obat dan kemungkinan adanya tanda atau gejala malaria berat dilakukan selama periode penelitian. Data hasil *follow up* dicatat di dalam kartu malaria (Lampiran 4). Sediaan darah diambil dari jari dengan usapan tebal dan tipis diambil pada H0, H1, H2, H3, H7, H14, H21, H28 dan pada hari lain dimana pasien mengeluh demam lagi. Pemeriksaan hemoglobin dilakukan dengan metode Sahli pada H0 dan H28.

III.7. Evaluasi Respon Terapi

III.7.1. Penilaian Hasil Primer

Respon pengobatan dinilai secara klinis dan parasitologis sampai dengan hari ke-28. Klasifikasi respon pengobatan dilakukan sesuai dengan protokol WHO 2003 yaitu : ²¹

III.7.1.1. Kegagalan pengobatan dini / KPD (*Early treatment failure / ETF*) :

Bila selama 3 hari pertama pengamatan (*follow up*) pasien menunjukkan kondisi sebagai berikut:

- Gejala yang berbahaya atau gejala malaria berat pada H1, H2, H3 dan parasitemia positif.
- Parasitemia pada H2 lebih tinggi dari pada H0.
- Parasitemia pada H3 $\geq 25\%$ dari H0.
- Parasitemia positif pada H3 dan suhu aksila $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$.

III.7.1.2. Kegagalan pengobatan kasep / KPK (*Late treatment failure / LTF*) :

Timbulnya satu dari beberapa kondisi tersebut di bawah ini dari H4 sampai H28, dan sebelumnya pasien tidak menunjukkan salah satu kriteria KPD.

Dibagi dalam 2 sub grup yaitu:

III.7.1.2.1. Kegagalan klinik (dan parasitologik) kasep / KKK

(*Late clinical and parasitological failure / LCPF*) :

- Gejala yang berbahaya atau gejala malaria berat setelah H3 dengan parasitemia positif dengan spesies /*genotype* sama dengan H0.
- Suhu aksila $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ dengan parasitemia positif antara H4 sampai dengan H28 dan sebelumnya tidak didapatkan kriteria KPD.

III.7.1.2.2. Kegagalan parasitologik kasep / KPaK

(*Late parasitological failure / LPF*) :

- Parasitemia positif pada saat/hari *follow up* yang telah dijadwalkan (H7, H14 atau H28) dengan spesies/*genotype* yang sama dengan H0.
- Suhu aksila $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ dan sebelumnya tidak ada salah satu kriteria KKK.

III.7.1.3. Respon klinik dan parasitologik memadai / RKPam

(*Adequate clinical and parasitological response / ACPR*) :

Tidak timbulnya kriteria KPD ataupun KPK seperti diatas, dan parasit hilang selama 28 hari pengamatan tanpa memperhatikan suhu aksila.

III.7.2. Penilaian Hasil Sekunder

Penilaian hasil sekunder meliputi :

III.7.2.1. *Fever clearance time* (FCT) :

FCT atau waktu hilangnya demam adalah waktu antara saat pengobatan dimulai sampai hilangnya demam atau panas. Penilaiannya adalah tidak didapatkannya riwayat demam atau suhu aksila $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ pada hari *follow up* pada pasien dengan RKPam/ACPR.

- III.7.2.2. *Parasite clearance time* (PCT) :

PCT atau waktu hilangnya parasit adalah waktu antara saat pengobatan dimulai sampai hilangnya parasit (jumlah parasit di bawah batas ambang mikroskopis) pada pasien dengan RKPam/ACPR.

III.7.2.3. *Gametocyte carriage rates* (GCR) :

Merupakan proporsi pasien dengan gametosit positif di antara pasien yang diterapi dengan obat anti malaria pada H7, H14, H21 dan H28.

III.7.3. Tolerabilitas dan Keamanan

Tolerabilitas dan keamanan diamati berdasarkan adanya efek samping, yaitu : setiap tanda atau gejala yang sebelumnya tidak ada dan timbul setelah pengobatan dimulai dan bukannya tanda atau gejala malaria klasik. Hasil pemeriksaan laboratorium yang abnormal, yaitu : tidak ada pada H0 dan timbul setelah pengobatan dimulai dan bukan merupakan tanda atau gejala malaria klasik.

III.8. Analisis Data

Seluruh data dianalisis dengan program SPSS versi 10.05. Analisis deskriptif (*mean*, *standard deviation*, *range* dan proporsi) digunakan untuk menggambarkan karakteristik pasien. Penilaian primer dan sekunder akan dievaluasi dengan *intention to treat analysis* atau dengan *evaluability method*. *Withdrawal* yang berhubungan dengan efek samping obat akan dianggap sebagai kegagalan terapi.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Dalam periode Oktober 2003 sampai dengan Maret 2004, pasien yang datang ke puskesmas, puskesmas pembantu dan pos pelayanan kesehatan / lapangan dengan keluhan utama demam dengan atau tanpa gejala-gejala lain yang mengarah kepada suatu kemungkinan diagnosis klinis malaria sejumlah 716 orang. Pada semua pasien tersebut dilakukan pemeriksaan sediaan darah dan dilakukan seleksi dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi.

IV.1. Karakteristik Pasien

Empat puluh tiga pasien memenuhi kriteria inklusi untuk diikutsertakan dalam penelitian ini. Karakteristik pasien pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien.

	n = 43	
Jenis Kelamin		
Laki-laki (%)	23	(53,5%)
Perempuan (%)	20	(46,5%)
Rerata umur (SD; <i>range</i>) tahun	28,4	(15,5 ; 5 – 59)
Rerata suhu aksila (<i>range</i>) derajat Celsius	38,3	(36,3 – 40,5)
Rerata kepadatan parasit (<i>range</i>) / μ L	13730	(1392 – 180000)
Rerata kadar Hb pada H0 (<i>range</i>) g/dL	10,4	(7,5 – 13)
Rerata kadar Hb pada H28 (<i>range</i>) g/dL	11,3	(10 – 13)

Gejala dan tanda klinik pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia untuk mengikuti penelitian ini dapat dilihat pada tabel 2. Enam orang (14%) pasien tidak menunjukkan demam pada saat H0, tetapi semua pasien (100%) memiliki riwayat demam dalam 48 jam sebelumnya.

Tabel 2. Gejala dan tanda klinik pasien malaria falciparum.

Gejala dan tanda klinik *	n (%)
Riwayat demam 48 jam sebelumnya	43 (100)
Demam $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ saat diperiksa pertama	37 (86)
Sakit kepala	36 (84)
Menggigil	32 (74)
<i>Dizziness</i>	30 (70)
Anoreksia	28 (65)
Mialgia	22 (51)
Mual/muntah	4 (9)
Diare	2 (5)
Perasaan dingin	1 (2)
Pucat	28 (62)
Hepatomegali	3 (7)
Splenomegali	2 (5)
Hepatosplenomegali	1 (2)

* Pasien memenuhi kriteria inklusi.

Gejala dan tanda klinik diperiksa oleh dokter pada H0.

IV.2. Penilaian Hasil Primer

Respon terhadap terapi dinilai secara klinis dan parasitologis. Klasifikasi penilaian hasil terapi sesuai dengan protokol WHO tahun 2003 yaitu meliputi : kegagalan pengobatan dini (ETF), kegagalan pengobatan kasep (LTF) dapat berupa kegagalan klinik dan parasitologik kasep (LCPF) dan kegagalan parasitologik kasep (LPF), atau respon klinik dan parasitologik memadai (ACPR).¹² Penilaian hasil primer pada penelitian ini dilakukan pada H14 dan H28 dengan hasil tercantum pada tabel 3.

Tabel 3. Penilaian hasil primer uji efikasi kombinasi AS+AQ.

Respon Terapi (n = 43)*		H14 n (%)	H28 n (%)
ETF		0 (0)	0 (0)
LTF**	LCPF	1 (2,38)	2 (4,76)
	LPF	1 (2,38)	4 (9,5)
ACPR		40 (95,2)	34 (80,9)

* Seorang pasien *loss to follow up* setelah H7.

** Berhasil diterapi dengan Quinine 8 mg basa/kgBB 3 x /hari selama 7 hari.

ETF : *Early treatment failure*. LTF : *Late treatment failure*.

LCPF : *Late clinical and parasitological failure*. LPF : *Late parasitological failure*

ACPR : *Adequate clinical and parasitological response*

IV.3. Penilaian Hasil Sekunder

Penilaian hasil sekunder meliputi : waktu hilangnya demam (FCT), waktu hilangnya parasit (PCT) dan angka karier gametosit (GCR). Hasil penilaian sekunder tercantum pada tabel 4.

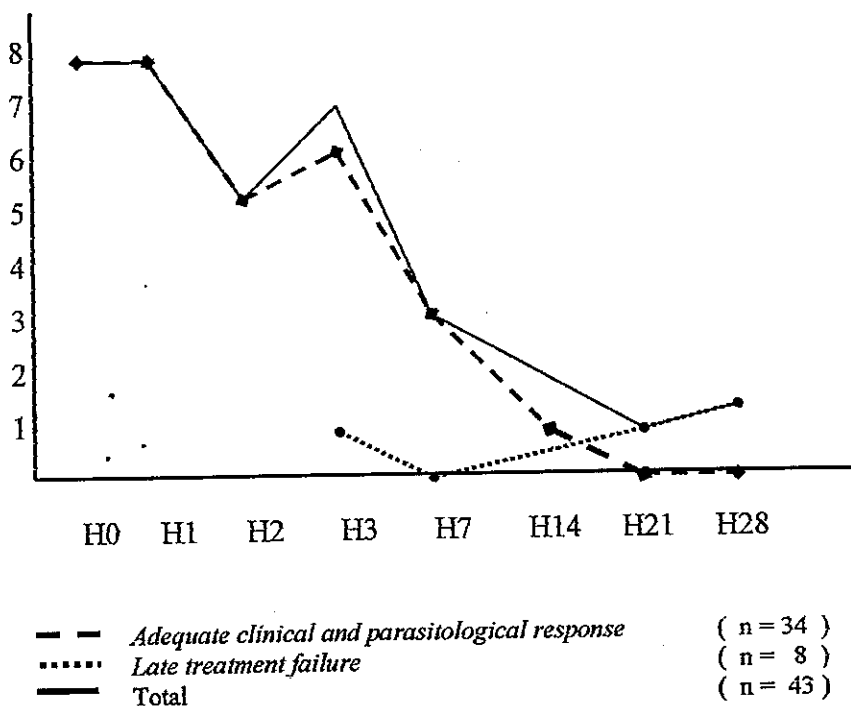
Tabel 4. Penilaian hasil sekunder uji efikasi kombinasi AS+AQ.

ACPR (n = 34)	
Waktu hilangnya demam / FCT (hari, median, <i>range</i>)	1 (0-2)*
Waktu hilangnya parasit / PCT (hari, median, <i>range</i>)	1 (1-7)

* Enam pasien sudah tidak demam pada H0

ACPR : *Adequate clinical and parasitological response*

Pada penelitian ini angka karier gametosit (GCR) H7 sebesar 7% dan 2,4% pada H14. Proporsi pasien dengan gametosit positif selama periode *follow up* tampak pada gambar 4.



Gambar 4. Proporsi pasien dengan gametosit positif selama periode *follow up*.

IV.4. Tolerabilitas dan Keamanan

Tolerabilitas dan keamanan diamati berdasarkan adanya efek samping obat. Efek samping amodiaquine dalam dosis standar untuk terapi malaria mirip dengan chloroquine yaitu mual, muntah, nyeri perut, diare, bradikardia dan gatal-gatal. Berbeda dengan chloroquine, amodiaquine juga bisa menimbulkan efek samping serius berupa kelainan hati (hepatitis toksik), dan kelainan hematologik (neutropenia, agranulositosis). Artesunate relatif aman dan tidak menimbulkan efek samping yang serius.⁸ Dalam penelitian ini ditemukan gejala atau tanda klinik yang dapat diduga sebagai efek samping terapi, meskipun gejala atau tanda tersebut bisa saja merupakan gambaran klinik malaria itu sendiri (Tabel 5). Semua gejala atau keluhan tersebut hilang pada H7.

Tabel 5. Efek samping obat selama periode penelitian*

Gejala/tanda klinik**	H1 n (%)	H2 n (%)	H3 n (%)	H7 n (%)
Nausea	7 (16)	7 (16)	3 (8)	0
Dizziness***	7 (16)	6 (14)	3 (8)	0
Muntah	1 (2)	1 (2)	0	0
Keringat dingin	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0
Batuk	1 (2)	0	0	0
Pasien tanpa gejala	30 (70)	32 (74)	36 (83)	43 (100)

* Jumlah pasien dengan gejala/ keluhan efek samping obat = 13 orang (30%).

** Gejala/tanda klinik efek samping obat dapat merupakan bagian dari gambaran klinis malaria. Seorang pasien dapat mengalami lebih dari satu gejala efek samping obat.

*** Pasien dengan keluhan *dizziness* sejak sebelum terapi = 4 orang.

IV.5. *PCR corrected*

Delapan pasien dengan kegagalan pengobatan kasep (LTF) telah diambil *blood blots* dengan kertas saring S&S09 pada H0 dan hari di mana pasien mengeluh demam kembali atau terjadi parasitemia, untuk pemeriksaan *genotyping* dengan metode *polymerase chain reaction (PCR)*. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium *Naval Medical Research Unit (NAMRU)* Jakarta. Hasil pemeriksaan PCR pada semua sampel ($n = 8$) menunjukkan *genotyping* yang sama, sehingga disimpulkan terjadi rekrudensi pada 8 pasien ini atau dengan kata lain terjadi kegagalan pengobatan (*treatment failure*) pada 8 pasien tersebut.

BAB V

PEMBAHASAN

Sebelum penelitian ini dilakukan, uji efikasi terapi kombinasi AS+AQ atau uji klinik acak (*randomized clinical trial*) yang membandingkan kombinasi AS+AQ dengan obat lain sebagai terapi malaria falciparum tanpa komplikasi sesuai dengan protokol WHO belum pernah dikerjakan di Indonesia.

Adjuik *et al* (2002) telah melakukan uji klinik (*randomized multicentre trial*) yang membandingkan kombinasi AS+AQ dengan AQ pada anak-anak dengan malaria falciparum tanpa komplikasi di 3 negara Afrika : Kenya, Gabon dan Senegal.¹¹ Sedangkan Claude E *et al* (2002) melakukan penelitian yang sama di Rwanda.²²

Hasil penelitian Adjuik *et al* (2002) di Kenya menunjukkan bahwa kombinasi AS+AQ memberikan angka kesembuhan pada evaluasi H14 sebesar 91% dan 80% (*PCR corrected*) pada H28. Di Gabon menunjukkan angka kesembuhan pada evaluasi H14 sebesar 98% dan pada H28 sebesar 90% (*PCR corrected*) sedangkan di Senegal masing-masing 93% dan 82% (*PCR uncorrected*) untuk evaluasi H14 dan H28.¹¹ Penelitian Claude E *et al* (2002) di Rwanda menunjukkan hasil yang hampir sama dengan penelitian Adjuik *et al* (2002) di Gabon, dimana angka kesembuhan pada H14 sebesar 98,7% dan pada H28 sebesar 90,3% (*PCR corrected*).²²

Hasil penilaian primer pada penelitian uji efikasi ini tidak didapatkannya kegagalan pengobatan dini (ETF) dan menunjukkan respon klinik dan

parasitologik memadai (ACPR) sebesar 95,2% pada H14 dan 80,9% (*PCR corrected*) pada H28. Meskipun tidak dapat dibandingkan secara langsung, angka ini hampir sama dengan hasil penelitian Adjuik *et al* (2002) di Kenya maupun Senegal.

Artesunate sangat poten terhadap gametosit terutama gametosit muda stadium 1,2 dan 3. Dalam penelitian ini, kombinasi terapi AS+AQ ditoleransi dengan baik dimana menghasilkan angka karier gametosit (GCR) yang rendah pada H7 dan H14 masing-masing 7% dan 2,4%. Angka ini sedikit lebih rendah daripada penelitian Adjuik *et al* (2002) di Kenya yaitu pada H7 dan H14 masing-masing 9% dan 5%.¹¹ Apakah hal ini diakibatkan dari umur pasien pada penelitian di Kenya lebih muda (sesuai kriteria WHO 2003) daripada umur pasien pada penelitian ini dengan rerata umur masing-masing sebesar 2,9 tahun dan 28,4 tahun, masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Jika dilihat grafik pada gambar 4, pemberian primaquine untuk menekan pembentukan gametosit sebaiknya tidak diberikan pada H28 tetapi dapat diberikan lebih dini yaitu pada H0 agar angka karier gametosit (GCR) pada H7 dan H14 dapat ditekan lebih rendah lagi.

Kombinasi AS+AQ memberikan respon klinik dengan cepat, hal ini ditunjukkan dari waktu hilangnya demam (FCT) rata-rata (median) hanya 1 hari pada kelompok pasien dengan ACPR ($n = 34$). Pada seluruh subjek penelitian ini ($n = 43$), pada hari pertama (H1) 86% pasien sudah tidak demam lagi. Angka ini lebih rendah bila dibandingkan dengan penelitian Adjuik *et al* (2002) yaitu sebesar

94-97%. Pada penelitian ini, terbukti kombinasi AS+AQ juga cepat membersihkan parasit dengan median waktu hilangnya parasit (PCT) adalah 1 hari dengan kisaran 1 – 7 hari dan hanya terdapat seorang pasien dimana parasit menghilang pada H7.

Pemeriksaan kadar hemoglobin yang dilakukan pada H0 didapatkan rerata (*range*) : 10,4 (7,5 – 13) g/dL dan kadar hemoglobin pada H28 didapatkan rerata (*range*) : 11,3 (10 – 13) g/dL. Berdasarkan uji *paired samples T-Test* di didapatkan $p = 0,000$ (Lampiran 5). Dari uji ini didapatkan peningkatan kadar hemoglobin yang signifikan bermakna, sehingga secara tidak langsung membuktikan efektivitas terapi dari kombinasi AS+AQ.

Dari 13 pasien pada penelitian ini dengan keluhan efek samping, secara umum didapatkan derajat keluhan yang ringan dan keluhan sudah hilang pada H7. Hal ini sangat berbeda dengan penelitian Adjuik *et al* (2002) dimana didapatkan adanya efek samping berupa kejang, pneumonia, anemia dan meningitis, meskipun hal tersebut bisa juga merupakan akibat perjalanan penyakit dan bukan akibat dari pengobatannya. Sehingga tampaknya pemberian terapi kombinasi AS+AQ pada malaria falciparum tanpa komplikasi selama periode penelitian ini dapat ditoleransi cukup baik oleh pasien.

Keterbatasan Penelitian

- Pasien lebih banyak direkrut dengan cara ACD (*active case detection*) dan MFS (*mass fever survey*), karena sulitnya mendapatkan pasien dalam jumlah yang memadai jika hanya mengandalkan PCD (*passive case detection*)

terutama untuk pasien yang bertempat tinggal jauh dari puskesmas atau puskesmas pembantu.

- Sesuai dengan protokol WHO 2003, kriteria inklusi untuk usia adalah antara 6 bulan dan 59 bulan. Pada penelitian ini dilakukan modifikasi usia ≥ 1 tahun. Kenyataan di lapangan saat dilaksanakan penelitian ini sangat sulit untuk mendapatkan subjek penelitian dengan usia sesuai protokol WHO, sehingga pasien yang diikutsertakan dalam penelitian ini berusia antara 5 tahun sampai dengan 56 tahun.
- Pemeriksaan laboratorium yang dikerjakan hanya pemeriksaan hemoglobin, sehingga efek samping obat berupa kelainan hematologik atau gangguan fungsi hati secara laboratorik tidak dapat diketahui.
- Tablet artesunate pada penelitian ini berbentuk seperti jantung (*heart shaped tablet*) sehingga tablet sulit dibelah untuk menentukan dosis secara tepat terutama jika diberikan pada pasien anak-anak.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

VI.1. Simpulan

Dapat disimpulkan bahwa kombinasi Artesunate dengan Amodiaquine yang diberikan selama 3 hari pada pasien malaria falciparum tanpa komplikasi di Kabupaten Banjarnegara selama periode penelitian menunjukkan respon klinik yang cukup baik yaitu ACPR sebesar 95,2% pada H14 dan 80,9% pada H28 (*PCR corrected*). Pemberian primaquine pada H28 dapat dimajukan pada H0 untuk menekan pembentukan gametosit. Kombinasi ini dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien dan tidak ditemukan efek samping obat yang serius pada pasien selama penelitian ini dikerjakan. Gejala atau tanda klinik yang diduga sebagai efek samping obat semuanya ringan dan seluruhnya menghilang pada evaluasi H7.

VI.2. Saran

Penelitian uji efikasi sejenis atau uji klinik acak AS+AQ dibandingkan dengan obat anti malaria lainnya perlu dilakukan di daerah-daerah malaria falciparum resisten chloroquine, dengan jumlah sampel yang lebih besar dan pemeriksaan laboratorium yang lebih lengkap sehingga dapat diperoleh *evidence based* efikasi klinis AS+AQ yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah. Situasi Malaria di Jawa Tengah, 2002.
2. Ferdinand JL, Suriadi G. Malaria di Indonesia. Dalam : Harijanto PN, ed. Malaria : Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta, Penerbit Buku EGC; 2000 : 17-22.
3. Sub Direktorat Malaria. Penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia. Jakarta, Ditjen PPM dan PK Departemen Kesehatan RI; 2002 : 1-3.
4. Tjitra E. Evaluation of antimalarial drugs in Indonesia. Bulletin of Health Studies. 1997; 25 (1) : 27-8.
5. Sekartuti, Abrani PR, Romzan A, Tjitra E, Rheni M. Masalah *Plasmodium falciparum* resisten terhadap klorokuin dan atau obat anti malaria lain di Kabupaten Banjarnegara, Jawa Tengah. Majalah Kedokteran Indonesia. 1994; 44 (6) : 377-83.
6. Gambiro. Penilaian efikasi obat anti malaria klorokuin terhadap malaria falciparum di Kabupaten Kebumen dan SP terhadap malaria falciparum di Kabupaten Banjarnegara, 2003 (tidak publikasi).
7. Sekartuti. Efikasi SP untuk pengobatan malaria falciparum tanpa komplikasi di Pulau Jawa dan Bali. The Conference State of the Art and Consensus on Strategies for the Control of Resurgent Malaria on Jawa and Bali, Yogyakarta, 2002.
8. World Health Organization. The use of anti malarial drugs. Report of an informal consultation. Geneva, 2000.
9. Brockman A, Price RN, Van Vugt M, Heppner DG, Walsh D, Sookto P *et al.* *Plasmodium falciparum* antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thailand during five years of extensive use of artesunate-mefloquine. Trans R Soc Trop Med. 2002; 94 : 537-44.
10. Looareesuwan S, Viravan C, Vanijanonta S, Wilairatana P, Suntharasamai P, Charoenlarp P *et al.* Randomized trial of artesunate and mefloquine alone and in sequence for acute uncomplicated falciparum malaria. Lancet 1992; 339 : 821-4.
11. Adjuik M, Agunamey P, Babiker A, Borrmann S, Brasseur P, Cisse M *et al.* Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Africa children. The Lancet 2002; 359 : 1365 – 72.

12. Nugroho A, Wagey MT. Siklus hidup plasmodium malaria. Dalam : Harijanto PN, ed. Malaria : Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi klinis dan Penanganan. Jakarta : Penerbit buku kedokteran EGC; 2000 : 38 – 52.
13. Wellems TE, Miller LH. Two worlds of malaria. *N Engl J Med* 2003; 349; 16 : 1496-8.
14. Harijanto PN. Gejala klinik malaria. Dalam : Harijanto PN, ed. Malaria : Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi klinis dan Penanganan. Jakarta : Penerbit buku kedokteran EGC; 2000 : 151-60.
15. Purwasih S. Diagnosis malaria. Dalam : Harijanto PN, ed. Malaria : Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi klinis dan Penanganan. Jakarta : Penerbit buku kedokteran EGC; 2000 : 185-6.
16. World Health Organization. New perspectives malaria diagnosis. Report of a joint WHO/USAID informal consultation. Geneva. 25-27 Oct 1999 : 10-11.
17. Tjitra E. Obat anti malaria. Dalam : Harijanto PN, ed. Malaria : Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi klinis dan Penanganan. Jakarta : Penerbit buku kedokteran EGC; 2000 : 194-211.
18. Food Drug Administration. FDA briefing document for the anti-infective drug product advisory committee : Artesunate rectal capsules. WHO 2002 : 9-10.
19. TangLinHua. Comprehensive prevention and treatment of malaria Chinese approach. Workshop ACT DepKes RI. 26 April 2004 (tidak publikasi).
20. World Health Organization. Assessment of therapeutic efficacy of anti malarial drugs for uncomplicated falciparum malaria. Division of Control Tropical Diseases. WHO. Geneva, 2001.
21. World Health Organization. Assessment and monitoring of malarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO. Geneva, 2003.
22. Rwagacondo CE, Karema C, Mugisha V, Erhart A, Dujardin JC, Overmeir CV *et al.* Is amodiaquine failing in Rwanda? Efficacy of amodiaquine alone and combined with artesunate in children with uncomplicated malaria. *Tropical Medicine and Interational Health* 2004; Vol 9 : 1091-8

Lampiran 1. Jadwal *Follow Up*

KARTU KONTROL MALARIA

Nama : L / P
No CM :
Alamat :
Dukuh :
Desa :
Puskesmas :

Hari	H1	H2	H3	H7	H14	H21	H28
Tanggal							
Obat				===	===	===	
SD							
Paraf							